

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lendorm® 0,25 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 0,25 mg Brotizolam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 82,75 mg Lactose-Monohydrat und 4,0 mg Natriumcarboxymethylstärke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, leicht gewölbte und an den Kanten abgeschrägte Tabletten, in die auf der einen Seite beiderseits einer Bruchrinne „13A“ und auf der anderen Seite das Firmenlogo eingepreßt ist.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur kurzzeitigen Behandlung von behandlungsbedürftigen Ein- und Durchschlafstörungen (beispielsweise Schlafstörungen in Verbindung mit innerer Unruhe, Spannung und Angst).

Brotizolam soll nur angewendet werden, wenn die Erkrankung schwer ist, den Patienten stark behindert oder einen extremen Leidensdruck verursacht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die übliche Dosierung beträgt 1 x täglich ½-1 Tablette (entsprechend 0,125-0,25 mg Brotizolam). Die Behandlung soll mit der niedrigstmöglichen Dosierung von ½ Tablette (entsprechend 0,125 mg Brotizolam) begonnen werden. Abhängig von der individuellen Ansprechbarkeit kann eine Dosierung von ½ Tablette (entsprechend 0,125 mg Brotizolam) bereits ausreichend sein.

Die empfohlene Tagesdosis von 1 Tablette (entsprechend 0,25 mg Brotizolam) darf wegen des erhöhten Risikos von unerwünschten ZNS-Nebenwirkungen nicht überschritten werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten wird eine Dosierung von 1 x täglich ½ Tablette (entsprechend 0,125 mg Brotizolam) empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Verfügbare Daten zeigen, dass im Fall einer beeinträchtigten Nierenfunktion keine Anpassung der Dosierung notwendig ist (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die Wirkungsdauer erheblich verlängert sein, daher soll die Dosis reduziert werden (bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz siehe Abschnitt 4.3 und 5.2).

Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz

Bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz mit Hyperkapnie soll die Dosis ebenfalls reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4 und bei Patienten mit schwerer chronischer respiratorischer Insuffizienz siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Brotizolam darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Einnahme soll direkt vor dem Schlafengehen mit ausreichend nicht alkoholischer Flüssigkeit erfolgen. Es besteht auch die Möglichkeit, die Tablette im Mund unter der Zunge zergehen zu lassen.

Brotizolam sollte nach Möglichkeit auf leeren Magen eingenommen werden, um den Wirkungseintritt und die Wirkungsdauer nicht zu beeinträchtigen.

Es muss eine ausreichende Schlafdauer (mindestens 7-8 Stunden) gewährleistet sein, um das Risiko von Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens (Verkehrstüchtigkeit) am folgenden Morgen zu mindern (siehe Abschnitt 4.7).

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung soll stets so kurz wie möglich sein. Sie kann zwischen wenigen Tagen und höchstens 2 Wochen betragen. Es wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu senken. Die Ausschleichphase sollte individuell angepasst werden, wobei die gesamte Behandlung, inklusive der Ausschleichphase, die Dauer von 4 Wochen nicht überschreiten soll (siehe Abschnitt 4.4).

In besonderen Fällen kann eine Fortsetzung der Behandlung über 2 Wochen hinaus erforderlich sein. Dies soll jedoch nicht ohne eine erneute Untersuchung des Patienten erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Brotizolam darf nicht eingenommen werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und andere Benzodiazepine oder Hetrazepine sowie gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- bei Myasthenia gravis;
- bei schwerer respiratorischer Insuffizienz;
- bei Schlaf-Apnoe-Syndrom;
- bei schwerer Leberinsuffizienz (Gefahr einer Enzephalopathie);
- bei bestehender oder anamnestisch bekannter Abhängigkeit von Alkohol;
- bei bestehendem oder anamnestisch bekanntem Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch;
- bei akuten Vergiftungen mit Schlafmitteln, narkotischen Analgetika, Psychopharmaka (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium) oder Alkohol;
- in der Schwangerschaft;
- in der Stillzeit.

Brotizolam ist nur für Erwachsene geeignet. Aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit ist Lendorm für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht alle Schlafstörungen bedürfen der Anwendung von Schlafmitteln. Schlafstörungen sind häufig Folgeerscheinungen körperlicher und seelischer Erkrankungen und können durch gezielte Behandlung der Grundkrankheiten behoben werden. Schlafmittel können die Voraussetzung für die Behandlung verbessern, beheben die Ursache der Schlafstörung aber nicht.

Abhängigkeit

Es kann zu physischer und psychischer Abhängigkeit kommen. Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch bereits für den therapeutischen Dosierungsbereich. Die Gefahr der Abhängigkeitsentwicklung erhöht sich mit zunehmender Dosis und Anwendungsdauer; sie ist bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- und/oder Drogenmissbrauch in der Anamnese größer – in diesen Fällen darf Brotizolam nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Sobald eine körperliche Abhängigkeit besteht, führt ein plötzliches Absetzen zu Entzugssymptomen. Dazu gehören z. B. Kopf- oder Muskelschmerzen, schwere Angst- und Spannungszustände, Unruhe, Verwirrung und/oder Reizbarkeit. In schweren Fällen können auch folgende Entzugssymptome auftreten: Wirklichkeitsverlust, Persönlichkeitsveränderungen, Hyperakusie, Taubheitsgefühl und Prickeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen oder Berührungen, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Toleranzentwicklung und Rebound-Phänomene

Nach wiederholter Anwendung kann sich bei Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Wirkstoffen nach wenigen Wochen eine Abschwächung des hypnotischen Effekts entwickeln.

Eines der ersten Symptome der Entwicklung einer Abhängigkeit ist das Auftreten von Rebound-Phänomenen, wobei die Symptome, die zur Behandlung mit einem Benzodiazepin geführt haben, nach Absetzen des Arzneimittels in einer gesteigerten Form wiederkehren. Sie können von anderen Reaktionen einschließlich Veränderungen der Stimmungslage, Angstzuständen und Unruhe begleitet sein.

Behandlungsdauer

Die Dauer der Behandlung sollte stets so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2) und höchstens 2 Wochen betragen.

Da nach abruptem Absetzen der Behandlung die Gefahr von Entzugs- oder Rebound-Phänomenen steigt, sollte die Dosierung stufenweise reduziert werden. Die Ausschleichphase sollte individuell angepasst werden, wobei die gesamte Behandlung, inklusive der Ausschleichphase, die Dauer von 4 Wochen nicht überschreiten soll.

Der Patient ist zu Beginn der Therapie darauf hinzuweisen, dass die Dauer der Behandlung begrenzt ist und wie eine schrittweise Reduzierung der Dosierung präzise vorzunehmen ist. Außerdem ist der Patient über die Möglichkeit eines Rebound-Phänomens zu informieren. Damit soll die Angst wegen Symptomen, die bei Absetzen des Arzneimittels auftreten können, gering gehalten werden.

Es gibt Hinweise darauf, dass sich Entzugserscheinungen bei kurz wirkenden Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Wirkstoffen schon innerhalb des Dosierungsintervalls entwickeln können, insbesondere bei höheren Dosierungen.

Anwendung zusammen mit Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma oder zum Tod führen (siehe Abschnitt 4.5) und ist Patienten vorbehalten, für die alternative Behandlungsoptionen ungeeignet sind.

Dosierung und Anwendungsdauer sind auf das notwendige Minimum zu beschränken (siehe Abschnitt 4.2). Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression oder Sedierung zu überwachen.

Anwendung zusammen mit Alkohol

Wenn Brotizolam in Kombination mit Alkohol eingenommen wird, können Sedierung, Müdigkeit und Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit verstärkt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Amnesie

Benzodiazepine und benzodiazepinähnliche Wirkstoffe können eine anterograde Amnesie induzieren. Eine anterograde Amnesie kann bei therapeutischer Dosierung auftreten; das Risiko hierfür steigt mit der Dosis. Amnestische Effekte können von unangemessenem Verhalten begleitet sein. Dies tritt am häufigsten einige Stunden nach der Einnahme auf. Daher sind die Patienten darauf aufmerksam zu machen, dass ein ungestörter Schlaf über 7-8 Stunden sichergestellt werden muss (siehe Abschnitt 4.8).

Psychiatrische und paradoxe Reaktionen

Eine Monotherapie mit Brotizolam wird nicht zur Behandlung psychotischer Erkrankungen empfohlen. Brotizolam soll nicht alleine zur Therapie von Depressionen oder Angstzuständen, die mit Depressionen einhergehen, verwendet werden, da bei diesen Patienten suizidales Verhalten ausgelöst werden kann. Eine depressive Symptomatik kann durch Benzodiazepine und benzodiazepinähnliche Wirkstoffe demaskiert werden.

Unter der Behandlung mit Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Wirkstoffen können paradoxe Reaktionen auftreten. Bei älteren Patienten werden diese Ereignisse häufiger beobachtet. Ruhelosigkeit, Erregung, Reizbarkeit, heftige Alpträume, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wut, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen wurden in seltenen Fällen schon bei therapeutischer Dosierung beobachtet. In solchen Fällen soll die Behandlung abgebrochen werden.

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sowie bei älteren Patienten (verlängerte Ausscheidung, verminderte Toleranz, insbesondere bei kardiorespiratorischer Insuffizienz) ist eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen. Dies gilt – wegen der besonders nachts auftretenden Gefahr einer Atemdepression – auch für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz mit Hyperkapnie (siehe Abschnitt 4.2)

Benzodiazepine und benzodiazepinähnliche Wirkstoffe sind für die Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert, da sie Enzephalopathien auslösen können (siehe Abschnitt 4.3).

Hilfsstoffe

Lendorm 0,25 mg - Tabletten enthalten 82,75 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette. Das entspricht der empfohlenen Tageshöchstosis (0,25 mg). Patienten mit seltenen hereditären Störungen wie Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. **Hinweis für Diabetiker:** Lendorm 0,25 mg - Tabletten enthalten in einer Tablette 0,12 g Kohlenhydrate entsprechend 0,01 Broteinheiten (BE).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel mit zentral dämpfender Wirkung (z. B. Psychopharmaka [Neuroleptika], Hypnotika, Anxiolytika, Sedativa, Antidepressiva, narkotische Analgetika, Antiepileptika, Anästhetika und sedative Antihistaminika) ist mit einer Verstärkung der zentralen Wirkung zu rechnen.

Bei narkotischen Analgetika kann eine gesteigerte euphorische Wirkung die psychische Abhängigkeit fördern.

Die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen und Opioiden kann das Risiko einer Sedierung, einer Atemdepression, eines Komas oder das Sterberisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn Brotizolam in Kombination mit Alkohol eingenommen wird, können Sedierung, Müdigkeit und Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit verstärkt werden (siehe Abschnitt 5.2., „Alkohol“). Dies beeinträchtigt die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.7).

In-vitro-Untersuchungen weisen auf einen relevanten Beitrag von CYP3A4 zur Metabolisierung von Brotizolam in der Leber hin. Die Möglichkeit einer pharmakokinetischen Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und die daraus resultierenden Veränderungen der Brotizolam-Aktivität sollten daher bei gemeinsamer Verabreichung von Brotizolam und CYP3A4-Induktoren (wegen möglicher mangelnder Wirksamkeit von Brotizolam) oder CYP3A4-Inhibitoren (wegen möglicher erhöhter Toxizität von Brotizolam) in Betracht gezogen werden.

Bekannte Substrate für das CYP3A4 sind: Astemizol, Azol-Antimykotika (z. B. Itraconazol, Ketoconazol), Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin A, Sirolimus, Tacrolimus), Calciumantagonisten, Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin), Malariamittel (z. B. Halofantrin, Mefloquin), Midazolam, Pimozid, Proteasehemmer (z. B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir), Sildenafil, Statine (z. B. Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin), Steroide (z. B. Ethinylestradiol), Tamoxifen, Terfenadin.

Inhibitoren für das CYP3A4 sind: Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol), Cimetidin, Grapefruitsaft, Makrolid-Antibiotika, Proteasehemmer, Rifampicin.

Arzneimittel, die zu einer Induktion der Enzym-Aktivität von CYP3A4 führen, können die Wirkung von Brotizolam abschwächen, wie z. B.: Carbamazepin, Efavirenz, Johanniskraut, Nevirapin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifabutin.

Bei Patienten, die eine Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln, wie z. B. Antidiabetika, Antihypertonika, Herzglykosiden und Hormonen, erhalten, sind Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar. Daher sollte der behandelnde Arzt vor Beginn der Behandlung abklären, ob entsprechende Dauerbehandlungen bestehen. In solchen Fällen ist, insbesondere zu Beginn der Behandlung, besondere Vorsicht geboten.

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien kann verstärkt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für Brotizolam liegen keine klinischen Daten über die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit vor.

In nichtklinischen Studien war Brotizolam nicht teratogen. Embryotoxische oder embryoletale Auswirkungen wurden bei hohen, für die Mutter toxischen Dosen beobachtet. Brotizolam und seine Metabolite passieren die Plazentaschranke und gehen bei Tieren in die Muttermilch über.

Daher darf Brotizolam während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Schwangerschaft

Falls das Arzneimittel einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter verschrieben wird, sollte sie darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt hinsichtlich eines Therapieabbruchs in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet.

Das Risiko kongenitaler Missbildungen im Zusammenhang mit der Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen während der ersten Schwangerschaftsmonate scheint gering zu sein, es gibt jedoch epidemiologische Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Spaltbildungen im Bereich des Gaumens und der Lippen. Fallberichte über Missbildungen und zerebrale Schäden an

Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Benzodiazepine eingenommen haben, liegen vor – insbesondere nach Überdosierungen und Intoxikationen.

Wenn – obwohl **kontraindiziert** – Brotizolam während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt eingenommen wurde, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Hypothermie, Hypotonie, herabgesetzte Muskelspannung (floppy infant syndrome), mittelschwere Atemdepression und Trinkschwäche infolge der pharmakologischen Eigenschaften von Brotizolam zu erwarten.

Außerdem können Säuglinge, deren Mütter während des letzten Trimenons chronisch Benzodiazepine eingenommen hatten, eine physische Abhängigkeit entwickelt haben. Diese Kinder können in der Postpartalphase Entzugssymptome entwickeln.

Stillzeit

Da Benzodiazepine und benzodiazepinähnliche Wirkstoffe in die Muttermilch übergehen, darf Brotizolam während der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn wiederholte oder hohe Dosierungen von Brotizolam in der Stillzeit zwingend indiziert sind, ist abzustillen, da Brotizolam in der Muttermilch akkumuliert.

Fertilität

Für Brotizolam liegen keine klinischen Daten über Auswirkungen auf die Fertilität vor. Nichtklinische Studien mit Brotizolam zeigten keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor. Patienten sollten dennoch darauf hingewiesen werden, dass unerwünschte Nebenwirkungen wie Sedierung, Amnesie und Einschränkung der psychomotorischen Fähigkeiten während der Behandlung auftreten können. Dadurch besteht ein erhöhtes Risiko für Stürze und Verkehrsunfälle. Dies gilt in verstärktem Maß im Zusammenwirken mit Alkohol und/oder zentral dämpfenden Mitteln (siehe Abschnitt 4.5). Ungenügende Schlafdauer erhöht die Wahrscheinlichkeit einer verringerten Aufmerksamkeit.

Das Lenken von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige Tätigkeiten mit potenziell gefährlichen Auswirkungen sollen daher unterbleiben, wenn eine dieser Nebenwirkungen auftritt.

4.8 Nebenwirkungen

Zur Ermittlung der Häufigkeiten von Nebenwirkungen wurden die gepoolten Daten aus Studien, in denen insgesamt 2.603 erwachsene Probanden und Patienten über 1 Tag bis 26 Wochen mit Brotizolam behandelt wurden, herangezogen. Die nachfolgend genannten Häufigkeiten beziehen sich dabei auf 1.259 Probanden und Patienten, die Brotizolam in der empfohlenen Dosis von 0,25 mg erhielten.

Der Großteil der bisher beobachteten Nebenwirkungen lässt sich auf die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels zurückführen. Diese Phänomene treten überwiegend zu Beginn der Therapie auf und bilden sich gewöhnlich bei fortgesetzter Anwendung zurück. Das Risiko einer Abhängigkeit (z. B. Rebound-Effekt, Stimmungsschwankung, Ängstlichkeit und Unruhe) steigt mit der Dauer der Anwendung von Brotizolam. Diese sollte die Dauer von 2 Wochen nicht überschreiten.

Die Häufigkeit wird gemäß folgender Konvention angegeben:

sehr häufig:	$\geq 1/10$
häufig:	$\geq 1/100, < 1/10$
gelegentlich:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
selten:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
sehr selten:	$< 1/10.000$
nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Psychiatrische Erkrankungen

- Gelegentlich: Depression (siehe unten „Depression“), Alpträume, Stimmungsschwankungen*, Ängstlichkeit*, Abhängigkeitsentwicklung (siehe unten „Abhängigkeit“)*, abgeschwächte Gefühlsempfindung*, unangemessenes Verhalten*, Erregung*, Veränderungen der Libido*
- Selten: Ruhelosigkeit, Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

- Häufig: Schläfrigkeit während des Tages, Kopfschmerzen
- Gelegentlich: Schwindelgefühl, Sedierung*, Demenz*, mentale Beeinträchtigung*, eingeschränkte psychomotorische Fähigkeiten*, Ataxie*, anterograde Amnesie* (siehe unten „Amnesie“)
- Selten: verringerte Aufmerksamkeit

Augenerkrankungen

- Gelegentlich: Sehstörungen (Doppelsehen)*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Häufig: gastrointestinale Störungen
- Gelegentlich: Mundtrockenheit*

Leber- und Gallenerkrankungen

- Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen*, Gelbsucht*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Gelegentlich: Hautreaktionen*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

- Gelegentlich: Muskelschwäche*

Allgemeine Erkrankungen

- Gelegentlich: Müdigkeit*, paradoxe Reaktionen* (insbesondere bei älteren Patienten; siehe unten „Psychiatrische und paradoxe Reaktionen“), Entzugserscheinungen* oder Rebound-Phänomene* (siehe Abschnitt 4.4), Reizbarkeit*

Untersuchungen

- Gelegentlich: Beeinflussung von Leberfunktionstests*

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

- Gelegentlich: Verkehrsunfall*, Sturz (wegen der muskelrelaxierenden Wirkung von Brotizolam ist insbesondere bei älteren Patienten Vorsicht geboten) *

*) Diese Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien mit Lendorm beobachtet, sondern sind spontan berichtete Ereignisse nach der weltweiten Markteinführung. Die Häufigkeitsabschätzung erfolgt gemäß der EU-SmPC-Guideline.

Bei Auftreten von heftigen Alpträumen, Ruhelosigkeit, Erregung und Reizbarkeit soll Brotizolam abgesetzt werden.

Abhängigkeit

Es kann – selbst bei therapeutischer Dosierung – zu physischer Abhängigkeit kommen: bei Absetzen der Behandlung können Entzugserscheinungen oder Rebound-Phänomene auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Psychische Abhängigkeit kann auftreten. Missbrauch von Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Wirkstoffen wurde berichtet. Entzugserscheinungen oder Rebound-Phänomene können Vorboten einer sich entwickelnden Abhängigkeit sein (siehe Abschnitt 4.4).

Amnesie

Eine anterograde Amnesie kann bei therapeutischer Dosierung auftreten; das Risiko hierfür steigt mit der Dosis. Amnestische Effekte können von unangemessenem Verhalten begleitet sein (siehe Abschnitt 4.4)

Depression

Eine depressive Symptomatik kann durch Benzodiazepine und benzodiazepinähnliche Wirkstoffe demaskiert werden.

Psychiatrische und paradoxe Reaktionen

Unter der Behandlung mit Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Wirkstoffen können paradoxe Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Erregung, Reizbarkeit, heftige Alpträume, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wut, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen auftreten. Solche Reaktionen sind in seltenen Fällen schon bei therapeutischer Dosierung zu beobachten und können schwerwiegend sein. Bei älteren Patienten werden diese Ereignisse häufiger beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Wie auch bei anderen Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Wirkstoffen ist eine Überdosierung von Brotizolam im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, es sei denn, dass es zusammen mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen – einschließlich Alkohol – eingenommen wurde. Bei der Behandlung jeder Arzneimittelüberdosierung sollte die Möglichkeit, dass mehrere Wirkstoffe eingenommen wurden, in Betracht gezogen werden.

Symptome

Intoxikationen mit Benzodiazepinen und benzodiazepinähnlichen Wirkstoffen sind gewöhnlich durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung – von Schläfrigkeit bis hin zum Koma – gekennzeichnet.

Symptome leichter Überdosierung können z. B. Benommenheit, geistige Verwirrung und Lethargie sein, in schwereren Fällen können Ataxie, Hypotonie, Hypotension, Atemdepression, selten Koma und sehr selten Todesfälle auftreten.

Therapie

Entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten muss die Beobachtung aller Vitalfunktionen und Bereithaltung allgemeiner unterstützender Maßnahmen gewährleistet sein. Es kann eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer oder das zentrale Nervensystem betreffender Erscheinungen notwendig sein. Nach Überdosierungen mit oralen Benzodiazepinen sollte (innerhalb einer Stunde) Erbrechen induziert werden, wenn der Patient bei Bewusstsein ist. Bei bewusstlosen Patienten sollte eine Magenspülung unter Schutz der Atemwege vorgenommen werden. Wenn eine Magenentleerung keinen Vorteil verspricht, sollte Aktivkohle zur Verminderung der Resorption verabreicht werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Atem- und Kreislaufkontrolle unter Intensivpflege gelten.

Flumazenil kann als Antidot nur unter engmaschig kontrollierten Bedingungen verabreicht werden. Die kurze Halbwertszeit von Flumazenil (ca. 1 Stunde) verlangt die Überwachung des Patienten nach dem Nachlassen der Wirkung. Es ist unbedingt zu bedenken, dass Flumazenil in Gegenwart von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen (z. B. trizyklische Antidepressiva), kontraindiziert ist. Anwendung von Flumazenil soll bei Epilepsiepatienten sowie Patienten mit einer Benzodiazepinabhängigkeit vermieden werden. Dabei ist vor der Anwendung die Fachinformation der Flumazenilhaltigen Arzneimittel zu beachten.

Auf Grund der hohen Plasma-Eiweiß-Bindung und des großen Verteilungsvolumens sind forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Benzodiazepinvergiftungen wahrscheinlich nur von geringem Nutzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-Derivate
ATC-Code: N05CD09

Brotizolam ist ein Hetrazepin, das spezifisch und mit hoher Affinität an die Benzodiazepin-Rezeptoren im ZNS bindet. Brotizolam verkürzt die Einschlafzeit, setzt die Häufigkeit nächtlichen Erwachens herab und verlängert die Gesamtschlafzeit.

In der empfohlenen Dosierung traten bei jungen Erwachsenen Veränderungen der Schlafarchitektur (gemessen an der EEG-Aktivität) auf: Die durchschnittliche Dauer und der Anteil an REM Schlaf waren während der ersten 6 Stunden reduziert.

Neben den hypnotischen Wirkungen zeigte Brotizolam auch anxiolytische, sedative, muskelrelaxierende und antikonvulsive Wirkungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Brotizolam rasch vom Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach einer oralen Einzelgabe von 0,25 mg wird die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration von $5,5 \pm 0,7$ ng/ml innerhalb von 45 ± 12 Minuten erreicht. Die Resorption erfolgt scheinbar nach einem Prozess erster Ordnung mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von $14,9 \pm 8,5$ Minuten.

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach oraler Gabe ca. 70 %.

Verteilung

Brotizolam wird zu 89-95 % an humane Serumproteine gebunden und hat eine scheinbare Verteilungs-Halbwertszeit von 7-26 Minuten. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) zeigt Werte zwischen $31,0 \pm 5,7$ ng h/ml und $56,6 \pm 21,3$ ng h/ml. Brotizolam wird im menschlichen Körper weit verteilt mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von ungefähr 0,66 l/kg. Bei Tieren passiert Brotizolam die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Biotransformation

Brotizolam wird von CYP3A4 durch oxidative Reaktionen in der Leber metabolisiert, dabei ist die Hydroxylierung an verschiedenen Stellen des Brotizolam-Moleküls – wie an der Methylgruppe und am Diazepinring – der bevorzugte Stoffwechselweg.

Alle hydroxylierten Metabolite werden fast vollständig an Glucuronsäure und/oder Schwefelsäure konjugiert. Die hydroxylierten Metabolite sind weniger aktiv als die Muttersubstanz und scheinen nicht zu den klinischen Wirkungen beizutragen.

Elimination

Ungefähr zwei Drittel des oral verabreichten Brotizolam werden renal ausgeschieden, der Rest über die Faeces. Weniger als 1 % der Dosis erscheint unverändert im Harn. Die Hauptmetabolite von Brotizolam, α -Hydroxybrotizolam und 6-Hydroxybrotizolam, können im Urin bei Konzentrationen von 27 % beziehungsweise 7 % nachgewiesen werden. Auch andere hochpolare Metaboliten mit wahrscheinlich mehr als einer Hydroxylgruppe sowie weniger polare Substanzen können im Urin nachgewiesen werden.

Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma ist kurz und beträgt bei gesunden Probanden zwischen 3 und 8 Stunden. Brotizolam wurde als kurz-wirksames Benzodiazepin klassifiziert. Die durchschnittlichen scheinbaren Clearance von Brotizolam nach einer oralen Gabe von 0,25 mg beträgt 128,4 bis 188,4 ml/min. Beobachtete Abweichungen können den Bestimmungsmethoden zugeschrieben werden. Die tägliche Einnahme einer Dosis von 0,25 mg führt weder zur Wirkstoffkumulation noch zu einer Änderung der Pharmakokinetik von Brotizolam im Vergleich zur Gabe einer Einzeldosis.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen:

Ältere Menschen

Nach Einnahme von 0,25 mg wird die maximale Plasmakonzentration bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 82 Jahre) nach durchschnittlich 1,7 Stunden erreicht, bei jüngeren Probanden (Durchschnittsalter 23 Jahre) nach durchschnittlich 1,1 Stunden. Die durchschnittliche Maximalkonzentration bei älteren Patienten nach Einnahme der gleichen oralen Dosis beträgt ungefähr 5,6 ng/ml und zeigt keinen Unterschied gegenüber jener, die in Studien mit jungen gesunden Probanden ermittelt wurde. Die Eliminationshalbwertszeit ist signifikant länger als die bei jungen Probanden (9,1 Stunden gegenüber 5,0 Stunden, $P < 0,02$). Die absolute Bioverfügbarkeit von Brotizolam beträgt bei älteren Patienten ungefähr 66 %. Nach einer kontinuierlichen Einnahme von 0,25 mg Brotizolam über drei Wochen wurde weder eine Akkumulation noch eine raschere Elimination des Arzneimittels beobachtet. Brotizolam zeigt bis zu einer Dosis von 1,5 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Brotizolam bleibt bei Patienten mit verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 15 , 15-45 und 45-80 ml/min) im Wesentlichen unverändert. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma wurde mit 8,15 Stunden, 6,9 Stunden und 7,61 Stunden bei Patienten mit milder, moderater und schwerwiegender Niereninsuffizienz ermittelt.

Patienten mit Leberinsuffizienz

$T_{\max}$ und $C_{\max}$ von Brotizolam bei Patienten mit Leberzirrhose sind ähnlich wie jene bei gesunden Probanden. Die Proteinbindung und die Clearance von ungebundenem Brotizolam sind geringer als bei gesunden Probanden, während die mittlere Eliminationshalbwertszeit 12,8 Stunden (9,4-25) beträgt.

Alkohol

Gleichzeitiger Alkoholgenuss führt zu einer signifikanten Abnahme der Brotizolam-Clearance (1,85 gegenüber 2,2 ml/min/kg), einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentration (5,3 gegenüber 4,3 ng/ml) und einer verlängerten terminalen Eliminationshalbwertszeit (5,2 gegenüber 4,4 Stunden).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Brotizolam zeigte in verschiedenen Tierarten eine geringe Toxizität. Wesentliche Nebenwirkungen wie Ataxie und Sedierung waren pharmakodynamisch bedingt und reversibel. Bei wiederholter Gabe werden Gewöhnungseffekte und Entzugserscheinungen nach Absetzen beobachtet.

Kanzerogenitätsstudien an Ratte und Maus ergaben keine Anhaltspunkte auf tumorigene Eigenschaften beim Menschen. Hinweise auf mutagene Wirkungen liegen nicht vor.

Im Tierversuch zeigte Brotizolam weder embryotoxische noch teratogene Wirkung, die Fertilität wird nicht beeinträchtigt. Beim Menschen scheint das Risiko kongenitaler Missbildungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Benzodiazepinen während der ersten Schwangerschaftsmonate gering zu sein, es gibt jedoch epidemiologische Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Spaltbildungen im Bereich des Gaumens und der Lippen. Einzelfallberichte über Missbildungen und zerebrale Schäden an Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Benzodiazepine eingenommen haben, liegen vor – insbesondere nach Überdosierungen und Intoxikationen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Natriumcarboxymethylstärke, Cellulose, Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung
Packung zu 10 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Boehringer-Gasse 5-11, 1121 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18220

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.02.1987

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.09.2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2018

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, Anordnung der wiederholten Abgabe verboten gemäß § 10 Absatz 4 Psychotropenverordnung